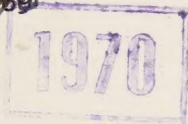


F A C U L T É de M É D E C I N E de P A R I S

Année 1970



N°

4

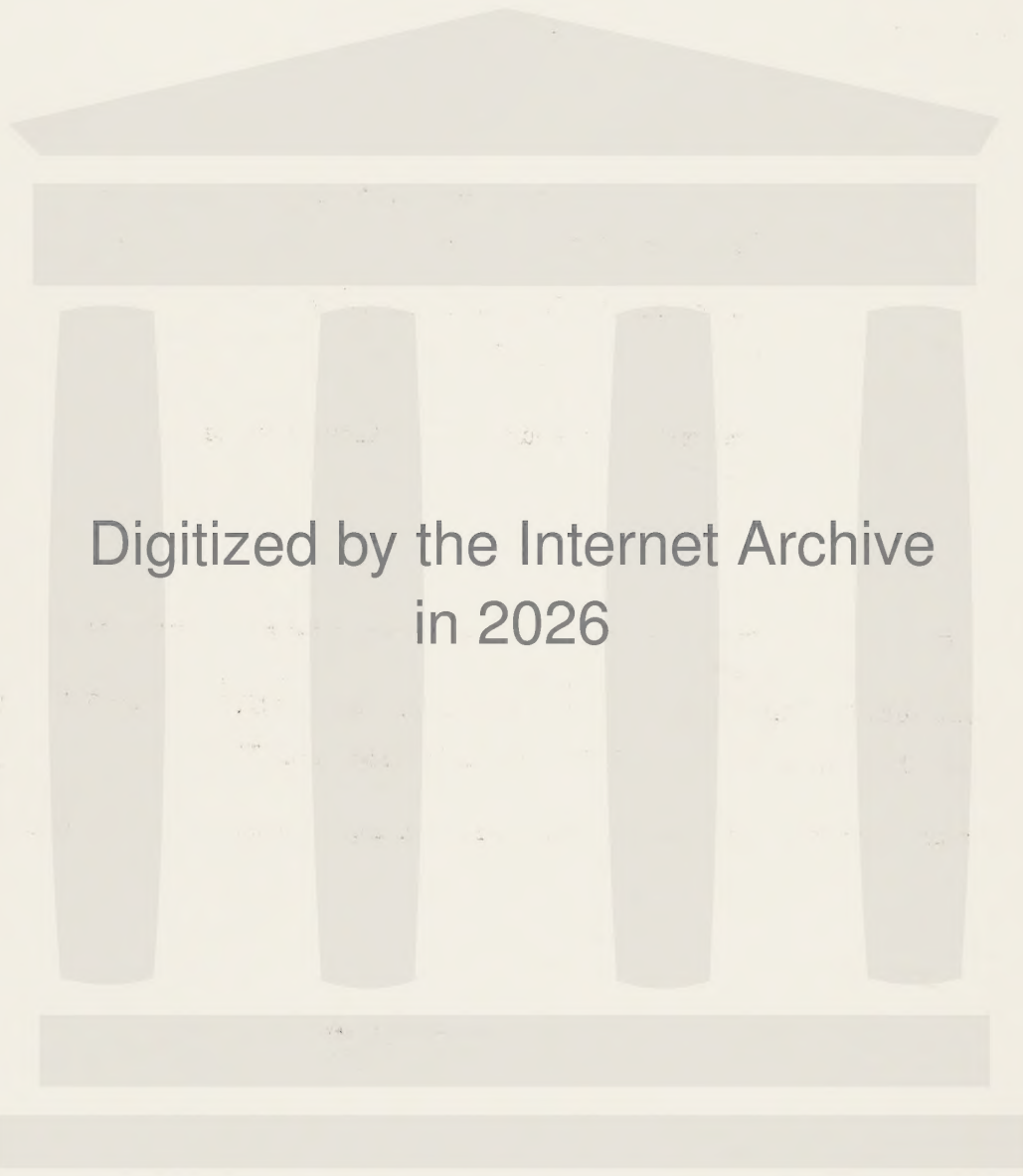
T H E S E pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat) par :

Mademoiselle Jeanne-Marie DURR
née le 7 Août 1942 à Tours.

Présentée et soutenue publiquement le : 1970

R É S U L T A T S D E S E S S A I S T H É R A P E U T I Q U E S D U D É R I V É L É V O G Y R E
D U T É T R A M I S O L E D A N S L E S H E L M I N T H I A S E S H U M A I N E S .

Président : A. DOMART, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550212_0048

F A C U L T É d e M É D E C I N E d e P A R I S

Année 1969

N°

T H E S E p o u r l e D o c t o r a t e n M é d e c i n e
(Diplôme d'Etat) p a r :

Mademoiselle Jeanne-Marie DÜRR
née le 7 Août 1942 à Tours.

Présentée et soutenue publiquement le :

R É S U L T A T S D E S E S S A I S T H É R A P E U T I Q U E S D U D É R I V É L É V O G Y R E
D U T É T R A M I S O L E D A N S L E S H E L M I N T H I A S E S H U M A I N E S .

Président : A. DOMART, Professeur.

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY

OF THE

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY

OF THE

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY



1^{er}/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F.de), Gennes (L.de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

D O Y E N Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR { Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR { Jean GOSSET

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
- -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
- -	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
- -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- -	GOUGEROT (L.)
- -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)

	MM.
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- - -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MÉDECINE.

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- - -	BRICAIRE (H.)
- - -	CORNET (A.)
- - -	HOUSSET (E.)
- - -	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
- - -	BOUR (H.)
- - -	BROCARD (H.)
- - -	CAROLI (J.)
- - -	FACQUET (J.)
- - -	LAMBLING (A.)
- - -	LAUNAY (Cl.)
- - -	PAYET (M.)
- - -	PERRAULT (M.)
- - -	SIGUIER (F.)
- - -	WORMS (R.)
- - -	BOUVIER (J.)

Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)	
- - (Broussais	SOULIE (P.)	
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St.Louis)..	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
à titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste.Anne)..	DELAY (J.)	
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R.)	
- - -	BOUSSER (J.)	
- - -	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	{ Bicêtre	DEPARIS (M.)
	{ Broussais	MILLIEZ (P.)
	{ Cochin	PEQUIGNOT (H.)
	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	{ Pitié	DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	{ -	CONTE (M.)
-	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)	
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	

MM.

Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
- - -	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St.Vincent de Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
- - -	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDoux-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- - -	TUBIANA (M.)
- - -	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° C H I R U R G I E.

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- - -	KUSS (R.)
- - -	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

MM.

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
à titre personnel	BREHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales {	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	-	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
{	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)	
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)	
- - - (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique(Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)	
- - - - (Foch)..	PADOVANI (P.)	
- - - - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)	
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond Poincaré)..	JUDET (R.)	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Mal.)	FEVRE (M.)	
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)	
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)	
à titre personnel	GAUDART	
	d'ALLAINES (Cl.de)	
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)	
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)	
- - (Saint-Antoine)	MERGER (R.)	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
à titre personnel	LEBEAU (J.)	
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)	
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)	
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)	
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)	

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE :

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infect.	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.)	Physique	{ COURSAGET (J.)
	{ GONNARD (P.)	Médicale	{ GREMY (F.)
	{ NORDMANN (J.)		{ PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.)
Hématologie	{ BESSIS (M.)		{ GIRARD (Fr.)
	{ BILSKI-PASQUIER (G.)		{ HUGELIN (A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme.A)
	{ CORRE-HURST (Mme L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine Légale	{ CECCAL (P.)		
	{ HAGENUE (A.)		
	{ FOURNIER (E.)		

D. - PROFESSEUR DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.)
	Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle. CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque.	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mme. FORGET (G.),
Bibliothécaires	{ Mme. CONTET (J.)
	{ Mlles. DUROZOY (M.F.)
	{ ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.)
	{ REUGE (M.)

A la mémoire de mon Père
A ma Mère
A Jacques, Ghislaine et Françoise
A mon Oncle
A ma Tante.

A Monsieur le Professeur A. DOMART,
Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses,
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard,
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu accepter la Présidence
de cette Thèse, en témoignage de notre
déférente et profonde gratitude pour
l'enseignement qu'il nous a donné et
l'accueil qu'il nous a toujours réservé
au cours des années passées dans son Service.

A Monsieur le Professeur R. BOURGEON,
Doyen de la Faculté de Nice,
Chevalier de la Légion d'Honneur

en respectueux et reconnaissant
souvenir, pour nous avoir guidée
dès notre premier stage à
l'Hôpital Mustapha d'Alger.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. GENTILINI,
Médecin Biologiste des Hôpitaux.

Il nous a inspiré le sujet de cette Thèse
et n'a cessé de nous aider tout au long
de son élaboration.

Pour nous avoir redonné confiance en nous
acceptant dans son équipe, pour la clarté
de son enseignement toujours dynamique,
qu'il soit assuré de notre indéfectible
et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.H. ALEXANDRE
Chirurgien des Hôpitaux,

Pour son accueil, son enseignement
et l'enthousiasme qu'il a voulu nous
transmettre, nous lui exprimons notre
très respectueuse et fidèle reconnaissance.

A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Doyen BOURGEON

Monsieur le Professeur BRISSAUD

Monsieur le Doyen P. MILLIEZ

Monsieur le Professeur A. DOMART

Monsieur le Professeur Agrégé J. HAZARD

Monsieur le Professeur Agrégé M. GENTILINI

A Monsieur le Docteur M. ROBINEAU, Chef de Clinique,
Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur Guy CHARMOT

A Mademoiselle A. GARIN

A Mademoiselle G. BODEUX

qui nous ont apporté leur aide précieuse et
efficace dans la conduite de ce travail.

Un anthelminthique, administrable en prise unique par voie orale, bien toléré, peu onéreux et polyvalent, constituerait la thérapeutique d'avenir en médecine de masse.

Dans cette optique, le dérivé lévogyre du tétramisole, ou 20 605 R.P., dont la forme racémique (16 535 R.P.) est bien connue et très utilisée depuis plusieurs années comme anthelminthique à large spectre chez les animaux domestiques, a été étudié au cours d'helminthiases intestinales et de filarioses.

Nous avons adopté le plan suivant :

- RAPPEL PHARMACOLOGIQUE et ETUDE CHEZ L'ANIMAL

- . Caractéristiques physico-chimiques
- . Protocole expérimental

- ETUDE CLINIQUE

. Matériel et Méthodes

- .- Malades { Sexe
Age
Provenance géographique
Ancienneté des parasitoses
- .- Affections traitées { Moyens diagnostiques
Parasitoses
- .- Protocole d'administration { Présentation
Mode d'administration
Posologie
Thérapeutiques associées

.. Résultats

- .- Tolérance : clinique
biologique
électrique
- .- Efficacité { dans les helminthiases intestinales
dans les filarioses.

- COMMENTAIRES

- . La présentation
- . La tolérance
- . L'efficacité

- CONCLUSIONS

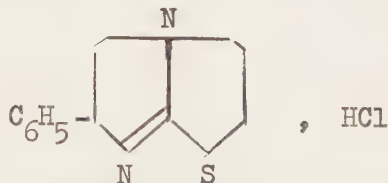
- BIBLIOGRAPHIE

- RAPPEL PHARMACOLOGIQUE -

CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES

L'isomère lévogyre du tétramisole, ou l-tétramisole, de formule :

1-tétrahydro-2,3,5,6 phényl-6 imidazo [2,1-b] thiazole, chlorhydrate



a un poids moléculaire de 240,75 ; sa teneur en base active est de 84,8 %.

C'est une poudre blanche cristalline, inodore, non hygroscopique, très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone et le chloroforme ; son point de fusion instantanée (Maquenne) est de 225°C. environ.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

. Circulation du produit dans l'organisme.

1°/ L'étude de la concentration sanguine du tétramisole racémique chez la brebis donne, après l'injection sous-cutanée de 15 mg/kg de poids, les chiffres suivants :

30 minutes	après l'injection	0,5 µg/ml
1 à 6 heures	après l'injection	0,1 µg/ml
24 heures	après l'injection	0,03 µg/ml

2°/ On le trouve également dans le mucus bronchique, dès la première demi-heure qui suit l'injection, le maximum étant atteint vers la 2ème heure.

3°/ Le passage dans le lait est très faible et fugitif (moins de 24h.; passé ce délai, on ne trouve plus aucune trace du produit).

./...

. Activité générale -

L'activité du tétramisole est polyvalente, portant spécifiquement sur les nématodes (surtout les trichostrongylidés et ascaridés) ; son action, puissante et rapide, se manifeste par une paralysie des parasites. Il agit en même temps sur les fibres lisses de l'intestin, provoquant un rejet accéléré des parasites, les 80 à 90 % en 24 heures, les 10 à 20 % restant en 48 heures.

. Activité spécifique -

L'étude sur les bovins, les ovins et les porcins a permis d'établir une action, tant sur les parasites des voies respiratoires que sur les parasites intestinaux, sur les formes adultes et, à des doses plus élevées, sur les formes larvaires ou immatures.

. Tolérance -

Au-delà des doses thérapeutiques usuelles recommandées, des effets secondaires peuvent être observées, dûs à l'action pharmacodynamique du produit : larmolement, ptyalisme, hypermotilité intestinale, inquiétude, agitation, puis dyspnée, coliques, excitation, agitation ; enfin, à un degré de plus, on relève des contractions musculaires, des chutes à terre, des spasmes.

Le traitement ne paraît pas avoir de répercussion sur l'état de gestation et la santé du fœtus.

./...

. Toxicité -

La toxicité aiguë du l-tétramisole (isomère lévogyre) a été déterminée chez la souris par voies orale et sous-cutanée, et comparée à celle du tétramisole racémique : Aucune différence n'a été notée entre les symptômes engendrés par l'un ou l'autre produit.

Les deux dérivés ont des toxicités très voisines : La dose létale 50 pour la souris est de 84 mg/kg par voie sous-cutanée, 210 mg/kg par voie orale.

Au total, il n'y a pas de différence notable entre les deux dérivés, mais l'isomère lévogyre est environ deux fois plus actif que le dérivé racémique ; en outre, au point de vue de la tolérance, les deux produits sont identiques, ce qui a conduit à l'expérimentation clinique du l-tétramisole (20 605 R.P.).

* * * * *

- ETUDE CLINIQUE -

MATERIEL et METHODES

Pendant une période de 16 mois, le 1-tétramisole a été administré à 150 malades.

- Malades -

• Sexe : Ces 150 cas se répartissent en { 128 hommes
22 femmes

• Age : L'âge moyen était de 23 ans (Tableau I)

- 5 à 16 ans	6
- 17 à 25 ans	64
- 26 à 35 ans	58
- 36 à 45 ans	15
- plus de 45 ans	7

• Provenance géographique : Deux groupes sont à distinguer et d'importance inégale :
 - les Africains originaires de l'ouest francophone
 - les Antillais (Tableau II)

.- 113 sont originaires de l'Afrique de l'ouest ; pour la plupart travailleurs migrants des confins des Républiques du Mali, du Sénégal et de Mauritanie. Il s'agit plus en fait d'une migration ethnique : 70 % proviennent d'un quadrilatère délimité par les villes de Bakel sur le fleuve Sénégal, Sélibaby au nord, en territoire mauritanien, Yélimané et Kayes, respectivement à l'est et au sud du Mali ; ils appartiennent dans 80 % des cas à l'ethnie Sarakollé (cf. carte).

.- l'autre groupe est formé d'Antillais :
 12 Guadeloupéens
 15 Martiniquais
 1 Haïtien

.- en marge de ces groupes africain et antillais, 9 Européens ont été traités.

./...

REPARTITION des SUJETS en FONCTION de L' AGE et des CONDITIONS de TRAITEMENT

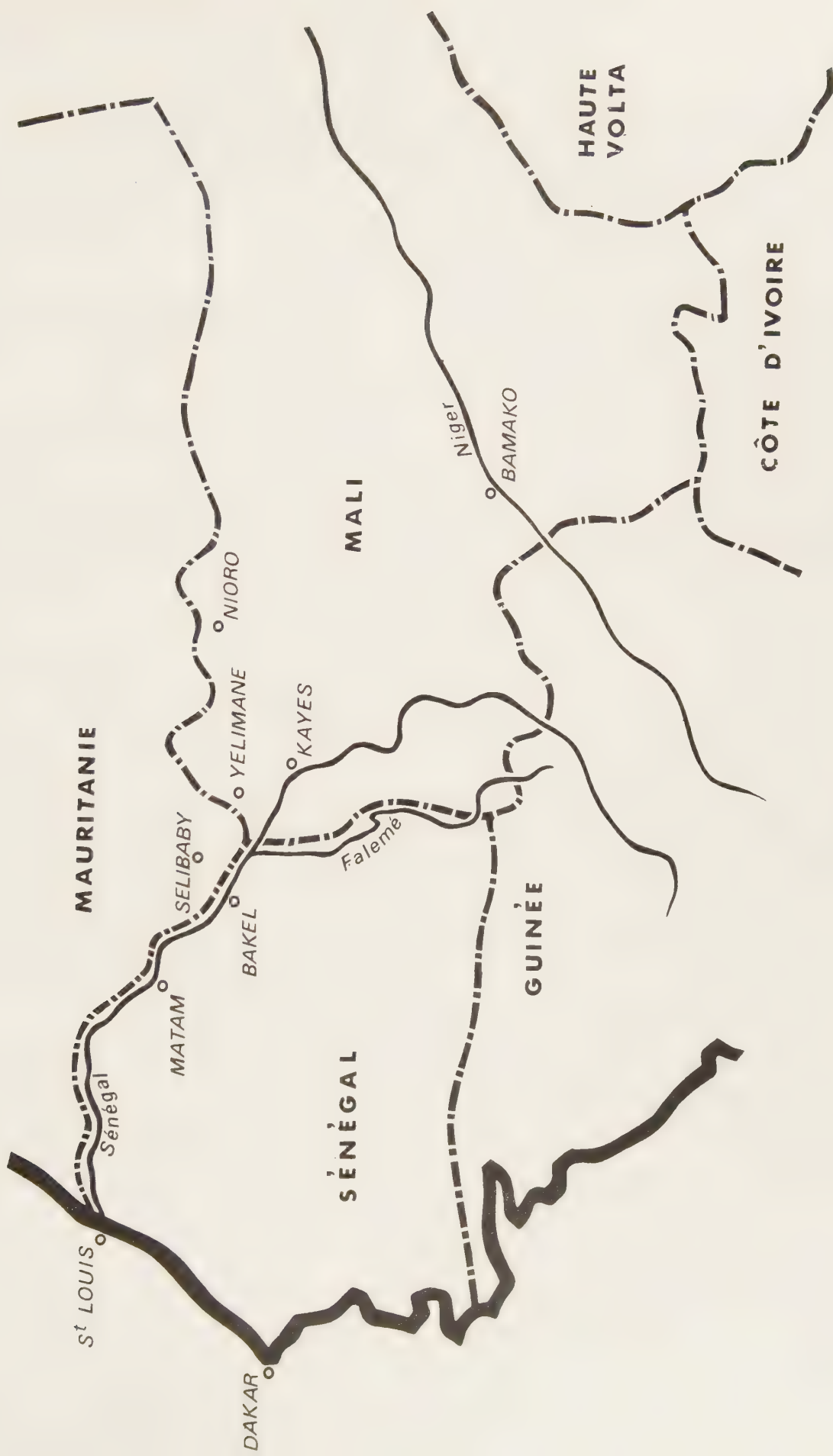
A G E S	TOTAL	HOSPITALISÉS			CONSULTANTS		
		Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
5 à 16 ans	6	2	2	4		2	2
17 à 25 ans	64	41	2	43	13	8	21
26 à 35 ans	58	40	1	41	15	2	17
36 à 45 ans	15	9		9	5	1	6
plus de 45 ans	7	3		3		4	4
T O T A L :	150	95	5	100	33	17	50

T A B L E A U I.

REPARTITION GÉOGRAPHIQUE

O R I G I N E		T O T A L
- <u>A F R I C A I N S</u>		113
• Maliens - - - - -	68	
• Sénégalais - - - - -	22	
• Mauritaniens - - - - -	4	
• Camerounais - - - - -	4	
• Divers - - - - -	15	
- <u>A N T I L L A I S</u>		28
• Martiniquais - - - - -	15	
• Guadeloupéens - - - - -	12	
• Haïtiens - - - - -	1	
- <u>E U R O P É E N S</u>		9
• Français - - - - -	9	
T O T A L		150

T A B L E A U II.



• Ancienneté des parasitoses : Pour l'ankylostomiase, l'anguillulose et les filarioses, l'ancienneté de l'infestation ne peut être précisée. Dans la mesure où il n'y a pas eu de retour en zone d'endémie, la date d'arrivée en France fournit une simple indication ; elle est rapportée dans le Tableau III.

- Affections traitées -

• Moyens diagnostiques

* Les helminthiases intestinales

Le traitement a été institué après examen de selles, qui a toujours été effectué dans les mêmes conditions, dans le même laboratoire, par la même laborantine (Laboratoire Central de Microbiologie de l'Hôpital Saint-Louis, Professeur Agrégé M. Gentilini).

Ankylostomiase :

Le diagnostic coprologique a été fait :

- sur un examen direct ; 2 à 3 lames avec prélèvement en surface de la selle.
- après enrichissement, selon la méthode de Ritchie simplifiée : 2 à 3 g de selles, selon la consistance, diluées par de l'eau formolée à 10 %, dans un tube à centrifuger dans lequel on mélange de l'éther (suivant les proportions 1/3 d'éther pour 2/3 de selles diluées). Centrifugation de 5 minutes à 2.000 tours. Le culot obtenu permet l'examen de deux à trois lames.
- enfin par coproculture sur buvard, si l'enrichissement est négatif ou pour permettre l'identification.

L'identification d'espèce a été faite par mensuration des oeufs. Les oeufs de N.americanus mesurant en moyenne 72 μ ont été décelés dans 90 examens ; pour les oeufs mesurant entre 60 et 68 μ , une coproculture a été effectuée, ce qui a permis de déceler 10 ankylostomiasés à A.duodenale.

Dans 20 cas, la coproculture a été impossible (quantité de selles insuffisante).

HELMINTHIASES	< 6 mois	6 mois à 1 an	1 à 2 ans	2 à 3 ans	3 à 4 ans	> 4 ans	Non précisé	T O T A L *
ANKYLOSTOMIAS	33	16	17	9	3	8	34	120
<u>N.américanus</u>	24	13	14	7	2	6	24	90
<u>A.duodenale</u>	4		2	1			3	10
Indéterminée	5	3	1	1	1	2	7	20
ANGUILLULOSE	5	3	4	2	3	4	19	30
ASCARIDIASE	8	1	2		1		10**	22
OXYUROSE							3**	3
TAENIASIS à <u>T.saginata</u>							3**	3
DRACUNCULOSE	3							3
ONCHOCERCOSE	12	6	4	4	2	1	5	34
BANCROFTOSE	2	2	1	1		1	1	7
L O A S E	5			1		1		7
FILARIOSE à <u>D.perstans</u>	4		2	1		1	3	11

* Le nombre de cas traités dépasse le nombre des malades car il s'agissait, pour une part, de polyparasités.

** Cas autochtones pour la plupart.

Anguillulose :

- Examen direct, avec prélèvement à l'intérieur de la selle, pour recherche de larves de S.stercoralis.
- Enrichissement par méthode de Ritchie simplifiée, et surtout par la méthode de Baermann, avec lecture 24 heures après.
- La coproculture n'a été pratiquée que dans un nombre restreint de cas et n'a pas donné de résultats supérieurs à ceux de la méthode de Baermann.

Ascaridiase :

- Examen direct avec prélèvement en surface des selles, portant sur plusieurs lames.
- Enrichissement par la méthode de Ritchie simplifiée.

Oxyurose et Taeniasés :

- Les oeufs ont été recherchés par la technique du scotch-test (méthode de Graham).

**** Les filarioses**1/ avec microfilariémie (loase, bancroftose, filariose à D.perstans)

Les microfilaires ont été recherchées :

- par examen direct d'une goutte de sang entre lame et lamelle
- par leucoconcentration
- par numération de microfilaires, pratiquée sur 20 mm³. de sang, en cas de microfilariémie importante.

2/ avec microfilaires cutanéodermiques (onchocercose)

Une biopsie cutanée exsangue, avec lecture extemporanée, a été effectuée : elle a été positive dans 31 cas.

./...

- 3/ Dracunculose : Dans les 3 cas observés, il y a eu expulsion du vers adulte.
- 4/ Etude immunologique : Une étude immunologique du sérum, par double diffusion en gélose et immuno-diffusion a complété le diagnostic parasitologique des loases, bancroftoses et onchocercoses.

• Parasitoses

Les affections traitées sont rapportées ci-dessous :

- ankylostomiasis	120	dont {	90 à <u>N.americanus</u>
			10 à <u>A.duodenale</u>
			20 indéterminées
- anguillulose	30		
- ascaridiase	22		
- oxyurose	3		
- taeniasis à <u>T.saginata</u>	3		
- dracunculose	3		
- onchocercose	34		
- bancroftose	7		
- loase	7		
- filariose à <u>D.perstans</u>	11		

./...

- Protocole d'administration -

. Présentation

Le dosage des comprimés, exprimé en base, a été successivement de :

25 mg pour 51 malades
100mg pour 78 malades
150mg pour 21 malades

. Mode d'administration

Le 20 605 R.P. a été administré

- chez 100 hospitalisés (Clinique des Maladies Infectieuses, Pr. A. Domart - Hôpital Claude-Bernard).
- chez 50 consultants (Consultation des Maladies Tropicales et Parasitaires - Pr. Ag. M. Gentilini - Hôpital Saint-Louis)

par voie orale, après le petit déjeuner, sous le contrôle du personnel hospitalier pour les malades hospitalisés.

. Posologie

Elle a été la suivante :

3 mg/kg {	1 jour	15 fois
	2 jours	5 fois
5 mg/kg {	1 jour	24 fois
	2 jours	6 fois
7 mg/kg {	1 jour	25 fois
	2 jours	80 fois
	4 jours	1 fois

6 malades ont reçu d e u x cures. (Tableau IV)

./...

HELMINTHIASES	3 mg / kg		5 mg / kg		7 mg / kg		CAS TRAITES *
	1 jour	2 jours	1 jour	2 jours	1 jour	2 jours	
<u>N.americanus</u>	3	2	12	4	16	53	90
<u>A.duodenale</u>	2		2	2		4	10
Indéterminé	6		7		3	4	20
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
ANKYLOSTOMIASIS	11	2	21	6	19	61	120
ANGUILLULOSE	1		6	1	5	17	30
ASCARIDIASIS	4		3	2	1	12	22
OXYUROSE	1	2					3
TAENIASIS à <u>T.saginata</u>	1					2	3
ONCHOCERCOSE	4		1	5	3	21	34
DRACUNCULOSE					1	2 **	3
BANCROFTOSE	2				2	3	7
LOASE	1		1	1	1	3	7
FILARIOSE à <u>D.perstans</u> ...			2	2	1	6	11
T o t a l =	25	4	34	17	33	127	240

* le nombre de cas traités dépasse le nombre de malades, car il s'agissait, pour une part, de polyparasités.

** un de ces deux cas fut traité à cette posologie durant 4 jours consécutifs.

• Thérapeutiques associées

Chez 100 malades hospitalisés, des traitements associés ont dû être institués pour :

- TUBERCULOSE	13
dont : 6 ganglio-médiastinales	
3 pulmonaires excavées	
2 séquelles de méningite	
1 abcès froid avec lyse costale	
1 péritonite	
- PNEUMOPATHIES AIGUES	2
- CARDIOPATHIES	3
- CAUSES DIVERSES (Syndrome de Klinefelter, hypertension artérielle, myosite infectieuse)...	3
- BILHARZIOSES	64
dont : 50 urinaires à <u>S.haematobium</u>	
14 intestinales à <u>S.mansoni</u>	
- TREPONEMATOSES	6
dont 2 évolutives	
- MALADIE DE HANSEN	3

Dans les traitements associés, nous n'avons relevé que ceux qui furent administrés en même temps que le 1-tétramisole ou qui l'ont précédé ou suivi dans un délai de 8 jours :

. Antibiotiques spécifiques (Rimifon* P.A.S.* Streptomycine*)	13
. Pénicilline	7
. Autres antibiotiques	2
. Corticoïdes	5
. Antiseptiques urinaires (Furadoïne* ou Nibiol*)	6
. Tranquillisants (Valium* associé à l'Ambilhar*, Equanil*)	40
. Antispasmodiques (Prantal*)	3
. Mintezol**	3
. Ambilhar*	37

R É S U L T A T S

1°/ Tolérance

La tolérance fut étudiée d'un triple point de vue : clinique, biologique et électrique.

- Tolérance c l i n i q u e -

(a) digestive (Tableau V) : Elle fut excellente dans 88 % des cas.

- à 5mg/kg/jour, sur les 30 malades traités, 2 intolérances ont été relevées (nausées dans un cas, vomissements dans l'autre immédiatement après l'absorption). Dans ces deux cas, le 1-tétramisole avait été prescrit pendant deux jours.
- à 7mg/kg/jour, en cure unique, un seul cas de nausées a été relevé sur les 24 malades traités.
en cure de deux jours, chez 82 malades des troubles digestifs ont été observés 9 fois (nausées et vomissements chez 7 hospitalisés et 2 consultants)

Par contre, aucun trouble du transit sur les 156 traitements.
(Rappelons que 6 malades sur 150 ont reçu deux cures).

(b) générale (Tableau V) : Excellente dans 93 % des cas, des troubles ont été observés aux posologies de 5 mg/kg/jour, 1 fois (vertiges) en cure unique, et de 7 mg/kg/jour pendant deux jours, 2 fois des douleurs abdominales, 5 fois des vertiges.

Dans deux cas est apparu un malaise général avec vertiges, sueurs, l'un à 5 mg/kg/jour, l'autre à 7 mg/kg/jour, avec chute de la tension artérielle survenue 4 heures après la prise, chez une hypertendue hospitalisée.

Aucun de ces troubles n'a été associé à des manifestations digestives. Nous n'avons jamais observé de phénomènes allergiques, nerveux, ni aucune manifestation en association à l'Ambilhar*, aux antibiotiques, aux antituberculeux ou aux autres médicaments.

Administré deux fois chez des femmes en début de grossesse, nous n'avons pas noté d'intolérance spéciale ; ces deux grossesses se poursuivent actuellement normalement.

./...

T O L É R A N C E

P O S O L O G I E :	3 mg / kg		5 mg / kg		7 mg / kg	
	1 jour	2 jours	1 jour	2 jours	1 jour	2 jours
TOTAL des CAS TRAITES 156*	15	5	24	6	25	81
{ Digestive }	Bonne 144	5	22	6	24	72
	Nausées 9		1		1	7
	Vomissements 5		1			4
{ Général }	Bonne 149	5	23	6	25	75
	Douleurs abdominales 2					2
	Vertiges 6		1			5
	Malaise avec chute de T.A. et sueurs 2		1			1

* 6 malades ont reçu deux cures de l-tétramirole.

- Tolérance b i o l o g i q u e -

. Hémogramme :

Les hémogrammes, pratiqués avant traitement et 8 jours après, n'étaient pas modifiés ; en particulier, ni agranulocytose, ni leucopénie. Les modifications de l'éosinophilie sanguine n'ont pu être étudiées, les malades étant le plus souvent des polyparasités.

. Déficit enzymatique :

Dans 17 cas de déficit en glucose-6 phosphate deshydrogénase inférieur à 70 milli unités pr 10^9 hématies (le taux normal étant compris entre 120 et 240 milli unités pour 10^9 hématies), nous n'avons retrouvé aucune modification de l'hémogramme.

. Dosage du 1-tétramisole

Des dosages du 1-tétramisole dans le sang, les urines, les selles des malades traités sont en cours, afin d'étudier le métabolisme de cet anthelminthique chez l'homme et de répondre aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.).

De même, afin de préciser son effet sur Ascaris lumbricoides, une étude du médicament ou de ses métabolites est en cours dans les vers expulsés.

- Tolérance é l e c t r i q u e -

Des tracés électrocardiographiques ont été enregistrés chez 15 malades africains atteints d'ankylostomiase, avant traitement et 24 heures après traitement par le 1-tétramisole administré à la posologie de 7 mg/kg/jour pendant deux jours consécutifs (posologie maximale prescrite). Aucun trouble du rythme n'apparaît, aucune modification d'axe ni d'amplitude des complexes QRS, aucune anomalie des ondes P ni de l'espace PR ; la fréquence des ondes U (souvent rapportée chez l'Africain) ne paraît pas majorée par le 1-tétramisole. Dans 5 cas, un discret aplatissement ou inversion de T en D₃ a VF. et dans les précordiales gauches (V₄ à V₆) a été noté, ainsi qu'un décalage plus ou moins important de ST (sus ou sous dénivellation). Les modifications purement électriques ne semblent avoir aucune traduction clinique.

2°/ Efficacité

* Dans les helminthiases intestinales

Les contrôles post-thérapeutiques ont été effectués dans la mesure du possible deux jours et quatre jours après la fin du traitement (J.2 - J.4) pour les malades hospitalisés, à J.8 ou J.15, à J.30, J.90, J.180 et après J.180 pour les consultants et les hospitalisés.

A n k y l o s t o m i a s e

Dans le Tableau VI nous avons consigné les résultats globaux.

. Action sur Necator americanus (Tableaux VII et VIII) :

- A la posologie de 5 mg/kg/jour, sur les 9 contrôles effectués dans les huit premiers jours après traitement, nous avons noté 3 augmentations importantes du nombre d'oeufs par lame à l'examen coprologique. Les contrôles ultérieurs étaient négatifs ou ont montré une nette diminution du nombre d'oeufs par lame.
- A 7 mg/kg/jour, sur 23 contrôles, nous n'avons pas observé le phénomène précédent. Les contrôles n'ayant lieu que 48 heures après traitement, le déparasitage, peut-être plus précoce, n'est pas apparu dans cette statistique. Au 30ème jour, nous avons noté une diminution notable, voisine de 75 %, de l'infestation, lors des contrôles coprologiques.

.. Action sur Ankylostoma duodenale (Tableaux IX et X)

Le nombre restreint de cas ne permet pas de rendre compte avec certitude de l'efficacité du 1-tétramisole sur A.duodenale ; néanmoins, son action paraît la même que sur N.americanus.

... Action sur les ankylostomiasés indéterminés

Les résultats sont consignés dans les Tableaux XI et XII et demandent les mêmes restrictions que pour A.duodenale.

./...

RÉSULTAT DES CONTRÔLES DES ANKYLOSTOMIASES TRAITÉES par le 1-tétramirole

15ème. jour	70 contrôles :	déparasitage total 39 (55 %)
		déparasitage partiel .. 22
		échec 9
1 mois	28 contrôles :	déparasitage total 16 (57 %)
		déparasitage partiel... 5
		échec 7
3 mois	14 contrôles :	déparasitage total 8
		déparasitage partiel... 3
		échec 3
6 mois	4 contrôles :	déparasitage total 3
		déparasitage partiel... 1
> 6 mois	3 contrôles :	déparasitage total 2
		échec 1

T A B L E A U VI.

ACTION du 1-tétramirole SUR LES 36 CAS d'ANKYLOSTOMIASIS à *N. americanus* CONTROLES CONTROLES

POSOLOGIE	OBS. N°	N O M B R E d' O E U F S par L A M E						
		J. 0	J. 4	J. 8	J. 15	J. 30	J. 90	J. 180
3 mg / kg 1 j o u r	10	30	-	-	-	-	12	
	86	12	larves	-	4	12	-	
	87	30	6	6	0	-	-	
3 mg / kg 2 j o u r s	89*	8	3	-	-	150	-	
	102	200	-	-	4	1	-	
5 mg / kg 1 j o u r	14	20	30 à 1'examen direct	20	20	-	-	3
	35	400	100	20	0	-	-	
	60	1	-	0	0	0	-	
	66	20	-	-	-	30	2	
	67	200	-	300	-	50	-	
	77	3	0	0	0	-	-	
	85	10	100	0	0	-	-	
	89*	150	0	0	0	-	-	
	117	25	0	0	0	0	0	
	5 mg / kg 2 j o u r s	3	8	(examens négatifs aux 9ème. et 12ème. mois)				

(1)
TAB LEAU VII.

	OBS. N°	J. 0	J. 4	J. 8	J. 15	J. 30	J. 90	J. 180
7 mg / kg 1 jour	59 62 64 65 60 * 75 121 130	15 12 100 12 3 6 17 3	0 - - - - - -	0 - - 2 0 - 0 0	0 - - - - 20 1 0	- 20 - 0 0 1 8 0	- 2 0 - 0 - 1 -	
7 mg / kg 2 jours	19 20 26 72 74 81 90 93 107 111 * 112 114 125 130 149	1 50 10 18 200 1 50 30 1 8 70 10 50 3 100	- - - 50 3 0 - 14 0 - 0 0 1 - 8	0 0 3 12 - - 20 7 0 15 0 0 0 0 0 10	- - 2 20 - 6 - 0 - 0 - 0 0 -	0 0 0 0 4 - 6 - 3 - - 0 -	0 0 0	- 0

T A B L E A U VII. (2)

POSOLOGIE et ACTION du 1-tétramisole sur *Necator americanus*

POSOLOGIE mg/ kg / jour	Nombre de jours de Trt.	Nombre de cas traités	J. 15				J. 30				J. 90				J. 180				J. > 180			
			Déparasitage		REVUS	ECHecs	Déparasitage		REVUS	ECHecs	Déparasitage		REVUS	ECHecs	Déparasitage		REVUS	ECHecs	Déparasitage		REVUS	ECHecs
			100 %	75 %			100 %	75 %			100 %	75 %			100 %	75 %			100 %	75 %		
3	1	3	3	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	3	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	13	11	7	3	1	5	3	1	3	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	4	2	2																		
7	1	20	13	8	3	2	7	4	1	4	2	2	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2
	2	53	23	12	7	4	9	6	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
TOTAL =		96*	54	31	16	7	24	14	4	11	6	3	2	4	3	1						1

* 6 malades ont reçu deux cures à des posologies différentes.

T A B L E A U VIII.

ACTION du l-tétramisole SUR LES 10 CAS d'ANKYLOSTOMIASE à A. duodenale CONTROLES

POSOLOGIE	OBS. N°	N O M B R E d' O E U F S par L A M E				
		J. 0	J. 2	J. 8	J. 15	J. 30
3 mg / kg 1 j o u r	9	20		0		
	11	12		0		
5 mg / kg 1 j o u r	56	400		30		
	85	5	1			
5 mg / kg 2 j o u r s	40	300	-	3		
	84	15	1	-		
7 mg / kg 2 j o u r s	33	250	0			
	46	22	2	2		
	103	1	0	-		
	125	200	0	0		

T A B L E A U IX.

POSOLOGIE et ACTION du 1-tétramisole sur *Ankylostoma duodenale*

POSOLOGIE mg/ kg/ jour	NOMBRE de JOURS de Trt.	NOMBRE de CAS TRAITÉS	J. 15			J. 30		
			Revus	Déparasitage		Revus	Déparasitage	
				100 %	75 %		100 %	75 %
3	1	2	2	2		1		1
	2							
5	1	2	1		1			
	2	2	1		1			
7	1							
	2	4	2	1	1			
TOTAL =		10	6	3	3	1		1

T A B L E A U X.

ACTION du 1-tétramisole SUR LES 20 CAS d'ANKYLOSTOMIDES INDETERMINES

POSOLOGIE	OBS. N°	NOMBRE d'OEUFs PAR LAME						
		J. 0	J. 2	J. 8	J. 15	J. 30	J. 90	J. 180
3 mg Kg 1 jour	5	3		0				
	6	1		-				
	7	8	2	0				
	8	10		0				
	12	200		0				
	98	28		-				
5 mg Kg 1 jour	13	1	30	-	-	-	-	
	15	2		3	-	-	-	
	16	2		0	-	-	-	
	17	2		2	-	-	-	
	22	10		-	-	0	-	
	54	1		-	0	0	0	
	68	25		-	-	-	-	
7 mg Kg 1 jour	18	30		-			-	
	53	50		-			-	
	127	1		-			0	
7 mg Kg 2 jours	27	20		4		-		
	37	3		-		-		
	101	5		-		-		
	138	1		-		1		

T A B L E A U X I .

POSOLOGIE et ACTION du 1-tétramisole sur Ankylostomides indéterminés

POSOLOGIE	mg/ kg/ jour	Nombre de jours de trt.	Nombre de cas traités.	J. 15			J. 30			J. 90			J. 180			J. > 180		
				Déparasitage			Déparasitage			Déparasitage			Déparasitage			Déparasitage		
				100 %	75 %	ECHecs	REVUS	100 %	75 %	ECHecs	REVUS	100 %	75 %	ECHecs	REVUS	100 %	75 %	ECHecs
3		1	6	5	3	2				1	1							
		2																
5		1	7	4	2		2	2		1	1							
		2																
7		1	3							1				1				
		2	4	1		1	1											
TOTAL =		20	10	5	3	2	3	2		1	3	2		1				

T A B L E A U X I I

Anguillulose (Tableau XIII)

Les contrôles post-thérapeutiques ne permettent pas d'obtenir des résultats cohérents, mais il est à noter qu'il existe, dans les 15 jours suivant la cure, une diminution notable des larves à l'examen coprologique, qui ne se confirme pas de manière significative ultérieurement. Dans aucun cas nous n'avons eu un contrôle de l'éosinophilie sanguine.

Oxyurose

Sur les 3 cas traités, 2 ont été contrôlés au 30ème jour par scotch-test : 1 succès et 1 échec.

Taeniasis

Dans les 3 cas traités, nous n'avons pas relevé d'émission d'anneaux. Au bout d'un mois, le seul contrôle était positif.

Ascaridiase

Les 16 cas d'ascaridiase contrôlés à J.15, J.30 ou J.90 ont permis de confirmer les succès du 1-tétramisole dans cette parasitose.

Dans 4 cas nous avons contrôlé l'émission d'ascaris adultes dans les quatre jours suivant le traitement.

Dans 2 cas l'éosinophilie sanguine a pu être suivie et, à J.30, elle était revenue à la normale.

./...

ACTION du 1-tétramisole SUR LES 10 CAS d'ANGUILLULOSE CONTRÔLÉS

POSOLOGIE	OBS. N°	N O M B R E d e L A R V E S p a r L A M E				
		J. 0	J. 15	J. 30	J. 90	J. 180
3 mg / Kg 1 jour	8	3	0			
5 mg / Kg 1 jour	21 42 66	3 2 6	0 0 0	0	0	
7 mg / Kg 1 jour	128	1	0			
7 mg / Kg 2 jours	42 61 71 76 78	2 4 100 35 160	0 6 2 0 1	0 0 0	0 8	

T A B L E A U X I I I .

** Dans les filarioses

- Action microfilaricide -

Dans l'onchocercose, la bancroftose, la loase et la filariose à D.perstans nous n'avons obtenu aucune action lytique sur les microfilaires dermiques ou sanguines. Ce fait est confirmé par la survenue d'une réaction de Mazzotti au décours de la prise de Notézine* prescrite le lendemain de la cure de l-tétramisole, démontrant indirectement l'absence d'action microfilaricide de l'anthelminthique.

- Action macrofilaricide -

Par contre, il ne nous est pas possible d'apprécier l'absence d'action macrofilaricide éventuelle du l-tétramisole. Cependant, dans la dracunculose, nous n'avons pas obtenu d'expulsion accélérée de la filaire adulte.

* * * * *

- C O M M E N T A I R E S -

LA PRÉSENTATION :

La présentation en comprimés de faible volume, sans saveur, l'administration en prise unique, sans association à des purgatifs, la marge de sécurité 30 fois supérieure à la dose létale 50 de la souris, l'absence expérimentale d'action tératogène, autorisent une large prescription de cet anthelminthique.

La présentation à 25 mg. nécessite un nombre de comprimés trop important pour des adultes mais permet, par contre, d'ajuster plus facilement la posologie par kilo de poids.

La présentation à 150 mg est à retenir dans le traitement de masse de l'ascaridiase (prescription d'un seul comprimé pour 50 kgs), avant celle à 100 mg qui nécessite un ajustement plus délicat.

LA TOLÉRANCE :

La tolérance clinique locale (digestive) et générale est très satisfaisante chez l'adulte comme chez l'enfant. Ces faits ont été rapportés par NIANG et SATGE à Dakar (11) (13), tant avec le dérivé racémique (16 535 R.P.) qu'avec le dérivé lévogyre (20 605 R.P.), mais la posologie employée par ces auteurs chez l'enfant africain est moindre : 3 mg/kg ; toutefois, soulignons qu'il s'est agi souvent d'enfants massivement parasités par Ascaris lumbricoïdes et atteints d'affections aiguës graves, tels une glomérulonéphrite ou un syndrome néphrotique, terrain qui aurait pu aggraver ou provoquer des manifestations d'intolérance. Les mêmes résultats ont été obtenus par LAIGRET, TOURRES et BOSCHI aux Comores (10) avec une posologie identique. DODIN (6), à Madagascar, et BOUYER (4) à Yaoundé, aboutissent aux mêmes conclusions avec une posologie de 5 mg/kg.

Pour notre part, rappelons que la posologie que nous avons atteinte est supérieure à celle de ces auteurs, puisque le l-tétramisole a été administré à raison de 7 mg/kg pendant deux jours consécutifs dans 80 cas, et même pendant 4 jours dans un cas. Cette posologie de 7 mg/kg et par jour ne nous paraît pas

devoir être dépassée et nous pensons même plus sage de s'en tenir à 5 mg/kg pendant deux jours consécutifs, mais répétons qu'il s'agit, en pratique, d'un anthelminthique très bien toléré aux doses thérapeutiques. Dans l'ankylostomiase notamment, sa tolérance est meilleure que celle du tétrachloréthylène (dont l'efficacité apparaît cependant supérieure) et identique à celle des sels de bépénium.

Des contrôles électrocardiographiques il est difficile de retenir les moindres atypies qui peuvent survenir sur les électrocardiogrammes de contrôle ; il n'est pas exclu que le 1-tétramisole puisse majorer celles pré-existantes chez l'Africain apparemment normal et qui portent sur la repolarisation dans le précordium gauche. En cas de prescription de miridazole associé ou précédant la cure, ces signes, cependant, apparaissent et une potentialisation, dans ce cas, n'est pas à exclure.

L'EFFICACITÉ :

- Son action dans l'ASCARIDIASE est remarquable : Le tétramisole (dérivés racémique et lévogyre) apparaît comme l'anthelminthique le plus facile à administrer et très efficace. Les résultats obtenus à la posologie de 3 mg/kg de poids en prise unique oscillent, avec le 20 605 R.P., autour de 100 % (SATGE (13), LAIGRET (10)). Dans nos essais, l'effet anti-ascaridien du 1-tétramisole n'a été que fortuitement étudié chez des malades le plus souvent polyparasités ; dans ce cas, la priorité a été donnée à l'ankylostomiase ou à l'onchocercose et la posologie à 3 mg/kg en prise unique a fréquemment été dépassée pour atteindre 5 mg/kg, 5 fois et, surtout, 7 mg/kg pendant deux jours, 12 fois. Aussi n'est-il pas surprenant que nous confirmions les résultats obtenus par SATGE et coll. (11), LAIGRET et coll. (10), DODIN et coll. (6).

- Son action dans l'ANKYLOSTOMIASE a retenu notre attention : Il serait évidemment de première importance qu'un anthelminthique actif sur l'ascaris qui parasite un quart de la population mondiale le soit également sur l'ankylostome, dont on sait la fréquente association à l'ascaris et surtout le rôle pathogène chez l'enfant, la femme enceinte, le sujet carencé. Le résultat de nos essais permet d'élargir l'action du 1-tétramisole de l'ascaridiase à l'ankylostomiase, mais pour une part seulement : L'action n'est en effet qu'incomplète et n'aboutit qu'à un déparasitage partiel. Il est permis de se demander cependant si cette action incomplète ne permet

pas d'induire, par la persistance de quelques vers, un mécanisme immunitaire apte à freiner les réinfestations en zones d'endémie.

En tout état de cause, dans les régions où l'association ascaridiase-ankylostomiase est fréquente, il est sans doute utile de posséder un anthelminthique actif sur ces parasitoses, qui paraissent plus pathogènes que le couple ascaris-anguillule.

- Certes, le 1-tétramisole nous a paru avoir également une action partielle sur Strongyloïdes stercoralis mais celle-ci est inférieure à celle du thiabendazole. C'est pourquoi l'association 1-tétramisole-thiabendazole aurait l'avantage d'offrir un spectre d'action plus large, surtout si l'effet anti-ankylostomidé modéré du thiabendazole était potentialisé par celui, plus important, du 1-tétramisole.

- Par contre, l'action du 1-tétramisole sur les FILAIRES (Onchocerca volvulus, Wuchereria bancrofti, Loa loa et Dipetalonema perstans) est vraisemblablement nulle aux doses thérapeutiques chez l'homme. Nous avons dit qu'il était sans effet sur les microfilaires, et probablement sur les macrofilaires, dans la mesure où nous pouvons en juger sur le ver de Guinée. Rappelons pourtant que, au laboratoire, le 1-tétramisole avait un effet sur Dipetalonema vite du mérion (BENAZET (3)).

Ainsi, l'action du 1-tétramisole ne peut être étendue à toutes les nématodes. Nous disposons d'un anthelminthique actif sur les nématodes du tube digestif, avec une action excellente sur l'ascaris, partielle sur l'ankylostome, incomplète sur l'anguillule, mais nulle sur les nématodes filaricidés.

Son excellente tolérance générale et digestive, l'absence d'incidents chez les déficitaires enzymatiques, dans la limite de nos essais, sa prescription orale, en prise unique, son effet pour une part polyvalent sur le couple parasitaire le plus pathogène, incitent à son utilisation en traitement de masse des helminthiases intestinales.

* * * * *

./...

- C O N C L U S I O N S -

2° - 150 malades ont été traités par le dérivé lévogyre du tétramisole

La répartition par affection s'établit ainsi :

• Ankylostomiasés	120 (dont 90 dues à <u>N.americanus</u>)
• Ascaridiases	22
• Anguilluloses	30
• Filarioses à Onchocerca	34
à Bancroft	7
à Loa	7
à <u>D.medinensis</u>	3
à <u>D.perstans</u>	11
• Taeniasis	3
• Oxyuroses	3

(Ce total dépasse 150 car les associations parasitaires ont été fréquentes)

3° - Le 1-tétramisole a été administré à la posologie suivante :

3 mg par kg et par jour	pendant 1 jour	dans 15 cas
	pendant 2 jours	dans 5 cas
5 mg par kg et par jour	pendant 1 jour	dans 24 cas
	pendant 2 jours	dans 6 cas
7 mg par kg et par jour	pendant 1 jour	dans 25 cas
	pendant 2 jours	dans 80 cas
	pendant 4 jours	dans 1 cas

Le produit a été administré per os après le repas du matin.

3° - L'étude de la tolérance a permis de préciser :

- au point de vue digestif : le 1-tétramisole a été bien supporté aux posologies de 3 et de 5 mg par kg et par jour. Il a entraîné quelques nausées à la posologie de 7 mg par kg et par jour pendant deux jours consécutifs, dans 10 % des cas.

./...

- au point de vue général : on relève, à la posologie de 7 mg par kg et par jour pendant deux jours : 1 cas de malaise avec sueurs
5 cas de vertiges
- au point de vue électrocardiographique : Effectué 15 fois avant et après traitement, l'étude de l'électrocardiogramme n'a pas relevé de modifications évidentes, notamment au niveau du segment ST.
- au point de vue biologique : L'étude du l-tétramisole sur l'hémogramme ne permet pas d'envisager des modifications sensibles de celui-ci.
Des dosages du l-tétramisole dans le sang, les urines, les selles, des malades traités sont en cours, afin d'étudier le métabolisme de cet anthelminthique chez l'homme et de répondre aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé. De même, afin de préciser l'effet de l'anthelminthique sur Ascaris lumbricoïdes une étude du médicament ou de ses dérivés est en cours dans les vers expulsés.

4° - L'étude des résultats permet d'écarter l'action de l'anthelminthique sur la filaire Onchocerca volvulus, au moins sur les microfilaires. Il en est de même sur la microfilarémie de la bancroftose et de la loase. Nous n'avons relevé aucune activité sur la filaire de Médine.

Par contre, sur 16 cas contrôlés d'ascaridiase, nous avons obtenu 16 succès complets.

L'étude de l'activité du l-tétramisole dans l'ankylostomiase a été conduite afin de rechercher si cet anthelminthique, remarquablement actif sur l'ascaridiase, pouvait l'être également sur l'ankylostomiase, afin de permettre un traitement de masse dans les zones d'endémie polyvalentes :

- sur 70 contrôles : au 15ème jour 55 % de succès
- sur 28 contrôles : au bout d'un mois 57 % de succès
- sur 14 contrôles : au bout de trois mois 8 succès

2 malades revus six mois plus tard étaient complètement guéris.

./...

Dans 25 % des cas où il n'y avait pas de guérison, on notait un déparasitage partiel de 75 %.

Il convient de préciser que cette étude porte surtout sur le Necator americanus, type d'ankylostome plus difficile à détruire que l'Ankylostoma duodenale.

Au total, le 1-tétramisole apparaît comme un anthelminthique remarquable dans l'ASCARIDIASE et partiellement actif dans l'ANKYLOSTOMIASE.

Cette activité polyvalente, même si elle est incomplète sur le second helminthe, doit permettre un traitement de masse facilement applicable aux collectivités d'enfants dans les pays en voie de développement, car la distribution de l'anthelminthique, en prise unique ou sur deux jours, est aisée et sa tolérance digestive bonne.

* * * * *

./...

- BIBLIOGRAPHIE -

- (1) ALLEWIJN F.T.N. & DEMOEN P.J.A.
 Metabolic Study of 2-acetylamino)3-2-hydroxy-2 (2-thienyl) - ethyl thiazoline
 in chickens. Detection of an active metabolite, 5, 6 dihydro-6 (2-thienyl)-
 imidazo 2, 1-b thiazole.
 J.Pharm.Sciences (1966) 55, 1028-1032

- (2) AMATO NETO V., WANDERLEY R.A., CORREA M.O.A.
 Traitement des porteurs d'ascaris par le tétramisole dans une zone rurale.
 Hospital, Rio de Janeiro (1967), 72, 585-591.

- (3) BENAZET F. et VIAUD P.
 Communication personnelle - Centre Nicolas Grillet. Laboratoire de Recherche
 de la Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc.

- (4) BOUYER C.
 Traitement des parasitoses par le 1-tétramisole (Premiers résultats)
 IVème. Conférence de l'O.C.E.A.C., Yaoundé - Janvier 1969, C.R.

- (5) CHAIA G. et da CUNHA A.S.
 Traitement de l'ascaridiase par le tétramisole
 Rev. Inst. Med. Trop. Sao-Paulo (1968), 10, 2, 109-112.

- (6) DODIN A. et PINON J.M.
 Communication personnelle.

- (7) GENTILINI M., ROBINEAU M., DURR J.M. et DOMART A.
 Résultats des essais thérapeutiques dans les helminthiases traitées par
 le 1-tétramisole.
 Soc. Path. Exot. séance du 11 Juin 1969 - A paraître -

- (8) HUGGINS D.W., SIQUIERA M.W. et COSTA V.P.
 Traitement de l'ascaridiase par le R.8299 ou tétramisole (Ascaridil)
 Hospital (1967), 72, 5, 1577-1582

./...

- (9) JULOU L., BARDONNE M.C., DETAILLE J.Y.
Communication personnelle. Centre Nicolas Grillet - Laboratoire de Recherche de la Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc.
- (10) LAIGRET J., TOURRES M. et BOSCHI S.
Etude de l'action anthelminthique de l'isomère lévogyre du tétramisole (20 605 R.P.)
Soc. Path. Exot., séance du 11 Juin 1969 - A paraître -
- (11) NIANG I. et SATGE P.
Essais thérapeutiques du 16 535 R.P. (dérivé racémique du tétramisole) sur l'ascaridiase - Bilan de 60 observations.
Med. d'Afr. Noire (1968), 15, 5, 219-220.
- (12) OTERO DOMINGUEZ R., ARGUDIN ROMERO R. et SOTO TRAVIESCO R.
Essai clinique et thérapeutique du tétramisole (R.8299) dans le traitement de l'ascaridiase.
Rev. Cub. Med.Trop. (1967), 19, 2, 197-200.
- (13) SATGE P. (Dakar)
Communication personnelle.
- (14) SEFTTEL H.C. & HEINTZ H.J.
Comparison of piperazine and tetramisole in treatment of ascariasis.
Brit.Med.Jl (1968), 4, 93-95.
- (15) THIENPONT O.F.J., VANPARIS A.H.M., RAEY MAEKERS
Tetramisole (R 8299) a new potent spectrum anthelminthic.
Nature (1966), 209, 1084-1086.

* * * * *

Vu, le Président de Thèse
Professeur A. DOMART

Vu, le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE.

